

## ОСОБЕННОСТИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И СОСТОЯНИЯ БАКТЕРИОЦЕНОЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Юрий Александрович Тюрин<sup>1\*</sup>, Елена Исаевна Шапкина<sup>1</sup>, Ильшат Ганиевич Мустафин<sup>1</sup>,  
Рустэм Салахович Фассахов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии,

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия

### Реферат

**Цель.** Определение некоторых показателей местного иммунного статуса у пациентов с различными формами аллергического ринита, протекающего на фоне бактериальной колонизации слизистой оболочки носа.

**Методы.** Исследованы смывы и образцы эпителия, полученные от пациентов с сезонным аллергическим ринитом (n=10) в возрасте от 12 до 32 лет и круглогодичным аллергическим ринитом (n=15) в возрасте от 18 до 45 лет, а также от группы сравнения, репрезентативной по полу и возрасту, состоящей из 20 человек в возрасте 18–45 лет без аллергической патологии. Из клеточных суспензий готовили мазки, которые окрашивали 0,04% раствором трипанового синего и микроскопировали (увеличение Ч80) с подсчётом количества неокрашенных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки, экспрессирующие толл-подобные рецепторы 2-го типа, определяли методом проточной цитометрии. Концентрацию интерлейкина-10 в смывах определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** В группе пациентов с сезонным аллергическим ринитом уровень эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа, был в 1,9 раза ниже, чем в группе сравнения (люди без аллергической патологии), а при круглогодичном аллергическом рините в 1,7 раза ниже. Установлена обратная корреляция между количеством эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа, и уровнем интерлейкина-10 в назальных смывах здоровых добровольцев, а у пациентов с аллергическим ринитом — прямая корреляция между числом эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа, и содержанием интерлейкина-10 в назальных смывах. У пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (n=15) из данной выборки в составе бактериоценоза постоянно высевался *S. aureus* (100%) в различных ассоциациях со *Str. pyogenes* (33,3%), *Neisseria spp.* (66,7%). У пациентов сезонным аллергическим ринитом (n=10) нарушения бактериоценоза характеризовались ассоциациями *S. aureus* со *S. hemolyticus* (70,0%). В группе сравнения в состав бактериоценоза слизистой оболочки носа входили такие виды, как *S. epidermidis* (50,0%) в ассоциациях со *Str. viridians* (25,0%) или *S. hominis* (25,0%). Относительное содержание интерлейкина-10 в смывах у пациентов с аллергическим ринитом и в группе здоровых добровольцев не имеют статистической значимой разницы.

**Вывод.** Уровень эпителиоцитов, позитивных по толл-подобным рецепторам 2-го типа, достоверно снижен почти в 2 раза только при сезонном аллергическом рините по сравнению с аналогичным показателем у здоровых добровольцев; увеличение микробного обсеменения слизистой оболочки носа стафилококками при аллергическом рините приводит к увеличению содержания эпителиоцитов, позитивных по толл-подобным рецепторам 2-го типа.

**Ключевые слова:** толл-подобные рецепторы 2-го типа, назальный эпителий, аллергический ринит, *Staphylococcus aureus*.

**THE FEATURES OF MUCOSAL IMMUNITY AND MICROBIOTA AT DIFFERENT FORMS OF ALLERGIC RHINITIS** Yu.A. Tyurin<sup>1</sup>, E.I. Shapkina<sup>1</sup>, I.G. Mustafin<sup>1</sup>, R.S. Fassakhov<sup>2,3</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia, <sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. **Aim.** To assess the parameters of local immune response in patients with different forms of allergic rhinitis, associated with nasal bacterial infection. **Methods.** Nasal swabs and nasal epithelium samples obtained from 10 patients with seasonal allergic rhinitis aged 12 to 32 years and from 15 patients with persistent allergic rhinitis aged 18 to 45 years, as well as from the 20 healthy subjects aged 18 to 45 years without signs of allergy who were age and gender-comparable, were examined. Swabs were prepared from cell suspension, stained with 0.04% trypan blue solution, and a microscopy with the count of non-stained cells was performed. Epitheliocytes expressing toll-like receptors-2, were determined by flow cytometry. Interleukin-10 concentration in swabs was assessed by ELISA. **Results.** The number of epitheliocytes expressing toll-like receptors-2 was by 1.9 times lower in patients with seasonal allergic rhinitis and by 1.7 times lower in patients with persistent allergic rhinitis compared to control group. There was a reverse correlation found between the number of epitheliocytes expressing toll-like receptors-2 and interleukin-10 level in nasal swabs of healthy controls, while in patients with allergic rhinitis it was a direct correlation. In patients with persistent allergic rhinitis *S. aureus* was a part of microbiota in 100% of cases and was associated with other bacteria (*Str. pyogenes* — 33.3%, *Neisseria spp.* — 66.7%). In patients with seasonal allergic rhinitis the association of *S. aureus* and *S. hemolyticus* (70.0%) was the most frequent one. In the control group, *S. epidermidis* (50.0%), *Str. viridians* (25.0%), *S. hominis* (25.0%) were among the nasal microbiota. There were no differences revealed between the mean levels of interleukin-10 in patients with allergic rhinitis and healthy controls. **Conclusion.** The number of epitheliocytes expressing toll-like receptors-2 was significantly reduced by almost 2 times in patients with persistent allergic rhinitis compared to control group. Colonization of nasal mucosa by *S. aureus* in patients with allergic rhinitis leads to an increase of epithelial cells expressing toll-like receptors-2. **Keywords:** toll-like receptors-2, nasal epithelium, allergic rhinitis, *Staphylococcus aureus*.

Распространённость аллергического ринита в различных регионах Российской Федерации у населения, по данным Н.И. Ильиной, составляет от 10 до 20% общей популяции [1].

Показано, что при развитии хронического воспалительного процесса на слизистой оболочке носа, в основе которого лежат опосредованные иммуноглобулином Е иммунные реакции немедленного типа, возникают выраженные изменения в составе назального бактериоценоза с доминированием таких видов, как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [5, 6].

В свете современных представлений формирования нарушения бактериоценоза при развитии аллергического воспаления можно объяснить существенными изменениями в функционировании местной врождённой иммунной системы, которые приводят к снижению колонизационной резистентности и бесконтрольному размножению условно-патогенных видов бактерий, не свойственных нормоценозу [2, 3]. Один из возможных вариантов — срыв в системе врождённого распознавания патогенов, с которыми перманентно сталкивается слизистая оболочка респираторного тракта, а также нарушение механического барьера слизистой оболочки при воспалении.

Открытие XXI века в иммунологии Ж. Хоффмана, Б. Бойтлера [12], перечеркнувшее все старые представления о «неспецифичности» врождённого иммунитета, установило, что благодаря сравнительно недавно открытым одноптипным рецепторам, получившим название толл-подобных (Toll-подобных), врождённая иммунная система обеспечивает регуляцию адаптивного иммунного ответа организма на чужеродные антигены (аллергены), как правило, микробного происхождения.

Исследования, направленные на установление врождённых компонентов местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при аллергическом рините, раскрывающие особенности экспрессии рецепторов толл-подобной группы на эпителиоцитах слизистой оболочки носа и взаимосвязь с важными секреторными компонентами назального секрета, характеризующие активацию адаптивного иммунитета у этой группы пациентов, сегодня немногочисленны, но представляют существенную актуальность для разработки патогенетически обоснованных способов терапии этих пациентов [10, 14].

Цель настоящего исследования — определение некоторых показателей местного иммунного статуса [доля эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа (TLR-2), и содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) в назальных секретах] у пациентов с различными формами аллергического ринита, протекающего на фоне бактериальной колонизации слизистой оболочки носа.

Изучен биологический материал (назальные смывы, образцы эпителия), полученный от 25 пациентов с сезонным аллергическим ринитом (n=10) в возрасте от 12 до 32 лет (20,0±2,4 года) и

круглогодичным аллергическим ринитом (n=15) в возрасте от 18 до 45 лет (27,9±2,8 года), а также от группы сравнения, репрезентативной по полу и возрасту, состоящей из 20 человек в возрасте 18–45 лет (в среднем 26,4±2,9 года) без аллергической патологии.

Состояние бактериоценоза пациентов оценивали унифицированным бактериологическим методом. Смывы из полости носа получали в положении больного сидя с отклонённой назад головой путём введения с помощью одноразового шприца (зонда) тёплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида в объёме от 3 до 5 мл. Образцы со слизистой оболочки носа забирали сухим стерильным ватным тампоном на пластиковой основе. Тампон вводили по наружной стенке носового хода на глубину 2–2,5 см до нижней носовой раковины. После взятия материала тампон помещали в стерильную пробирку, содержащую транспортную среду (среда 199), которую использовали для получения клеточных суспензий.

После фильтрации через нейлоновый фильтр из суспензии клеток готовили мазки, которые окрашивали 0,04% раствором трипанового синего и микроскопировали (увеличение ×80) с подсчётом общего количества неокрашенных эпителиальных клеток в гемоцитометре Горяева в 100 больших квадратах, рассчитывая количество клеток в 1 мл пробы образца.

Долю эпителиальных клеток, экспрессирующих TLR-2, определяли методом проточной цитометрии на анализаторе «FACSCanto II» в клеточной суспензии, разделённой на равные объёмы, в которые вносили моноклональные антитела с флуоресцентными метками [«anti-human TLR-2 alexa fluor 488 conj», «Invitrogen», антитела к цитоцератину 19 (RCK108) «PE conj», S.C. Biotechnology].

Концентрацию ИЛ-10 в смывах определяли твердофазным иммуноферментным методом с помощью тест системы «ИЛ-10-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия), согласно инструкции производителя. Расчёт концентрации ИЛ-10 проводили по отношению к содержанию белка в образце назальных смывов и выражали в пикограммах на 1 мг белка (пг/мг белка). Концентрацию белка в образцах назальных смывов определяли по методу Бредфорд [8].

*Состояние бактериоценоза при аллергическом рините и уровень эпителиоцитов слизистой оболочки носа, экспрессирующих TLR-2.* В группе пациентов с сезонным аллергическим ринитом установлена сенсibilизация к пылевым аллергенам в 100% случаев, в группе пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом выявлена сенсibilизация к бытовым (7 случаев, 46,7%) и эпидермальным (8 случаев, 53,3%) аллергенам. У пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом из данной выборки в составе бактериоценоза постоянно высевался *S. aureus* (100%) в различных ассоциациях со *Str. pyogenes* (33,3%), *Neisseria spp.* (66,7%). У пациентов с сезонным

аллергическим ринитом нарушения бактериоценоза, характеризовались ассоциациями *S. aureus* со *S. hemolyticus* (70,0%). В группе сравнения в состав бактериоценоза слизистой оболочки носа входили такие виды, как *S. epidermidis* (50,0%) в ассоциациях со *Str. viridians* (25,0%) или *S. hominis* (25,0%). Учитывая наличие грамположительной микрофлоры в составе бактериоценоза носа как у пациентов с аллергическим ринитом, так и в группе сравнения без аллергической патологии, нами проведена оценка доли эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, ответственных за распознавание пептидогликанов и липотейхоевых кислот клеточной стенки грамположительных бактерий и активацию эпителиальных клеток с образованием ряда хемокинов. Было установлено (табл. 1), что в группе пациентов с сезонным аллергическим ринитом доля эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, в 1,9 раза ниже, чем в группе сравнения, а при круглогодичном аллергическом рините – в 1,7 раза ниже.

В группе здоровых минимальная доля позитивных эпителиоцитов составила 11,0%, а в группе

Таблица 1

**Эпителиальные клетки, позитивные по толл-подобным рецепторам 2-го типа (TLR-2), в назальных смывах обследуемых**

Группы	TLR-2-позитивные эпителиоциты, M±m (Q <sub>min</sub> -Q <sub>max</sub> ), %
<sup>1</sup> Сезонный аллергический ринит (n=10)	17,7±3,0 (5,0-34,0)*
<sup>2</sup> Круглогодичный аллергический ринит (n=15)	19,3±3,6 (3,0-34,0)**
Условно здоровые (n=20)	33,0±3,2 (11,0-56,0)

Примечание: \*значения в выборке пациентов с сезонным аллергическим ринитом достоверно отличаются по U-критерию Манна-Уитни от группы сравнения, U<sub>эмп</sub> (38,0) < U<sub>кр 0,05</sub> (51,0); \*\*значения в выборке пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом достоверно не отличаются по U-критерию Манна-Уитни, U<sub>эмп</sub> (112,5) > U<sub>кр 0,05</sub> (105,0); <sup>1-2</sup>различия между группами пациентов с сезонным аллергическим ринитом и круглогодичным аллергическим ринитом достоверно не различаются по U-критерию Манна-Уитни, U<sub>эмп</sub> (57) > U<sub>кр 0,05</sub> (44,0).

пациентов с аллергическим ринитом: 5,0% – при сезонном аллергическом рините, 3,0% – при круглогодичном аллергическом рините. Установлена прямая сильная зависимость между показателем микробного обсеменения (ПМО) слизистой оболочки носа стафилококками и долей эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, как при патологии (аллергический ринит), так и у здоровых добровольцев (рис. 1).

При аллергическом рините у пациентов в зависимости от доли эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, были установлены следующие особенности микробного обсеменения слизистой оболочки носа. У 24,0% пациентов с аллергическим ринитом (6 из 25) с уровнем эпителиоцитов

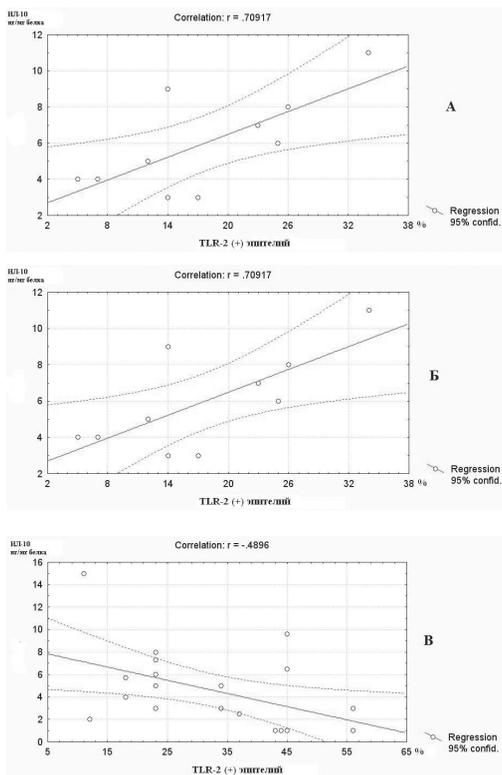


Рис. 1. Корреляция между показателем микробного обсеменения (ПМО) слизистой оболочки носа стафилококковой микрофлорой (*S. aureus* + *S. epidermidis*) в исследуемых группах и долей (%) эпителиоцитов, позитивных по толл-подобным рецепторам 2-го типа (TLR-2), в смывах со слизистой оболочки носа: А – в группе пациентов с сезонным аллергическим ринитом; Б – в группе пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом; В – в группе сравнения.

не более 11,0% ПМО для *S. aureus* не превышал  $10^3$  КОЕ/тампон, у 20,0% (5 из 25) при доле эпителиоцитов более 34,0% ПМО для стафилококковой микрофлоры (*S. aureus*, *S. hemolyticus*) был выше  $10^4$  КОЕ ( $10^5$ - $10^6$ ). У здоровых пациентов в 5,0% (1 из 20) случаев ПМО для стафилококковой микрофлоры (*S. epidermidis*) при доле эпителиоцитов до 11,0% составил  $10^3$  КОЕ, в 12,0-33,0% –  $10^4$  КОЕ, свыше 34,0% –  $10^5$  КОЕ (*S. epidermidis* или *S. hominis* в ассоциациях).

Уровень цитокина ИЛ-10 в назальных смывах и содержание TLR-2-позитивных эпителиоцитов при аллергическом рините. Цитокин ИЛ-10 обладает иммуносупрессивной активностью, а также играет ключевую роль при аллергическом воспалении. Нами установлена обратная корреляционная зависимость между долей эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, и содержанием ИЛ-10 в назальных смывах здоровых добровольцев ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с аллергическим ринитом установлена прямая сильная корреляция между долей TLR-2-позитивных эпителиоцитов и содержанием ИЛ-10 в назальных смывах (рис. 2). Относительное содержание ИЛ-10 в смывах у

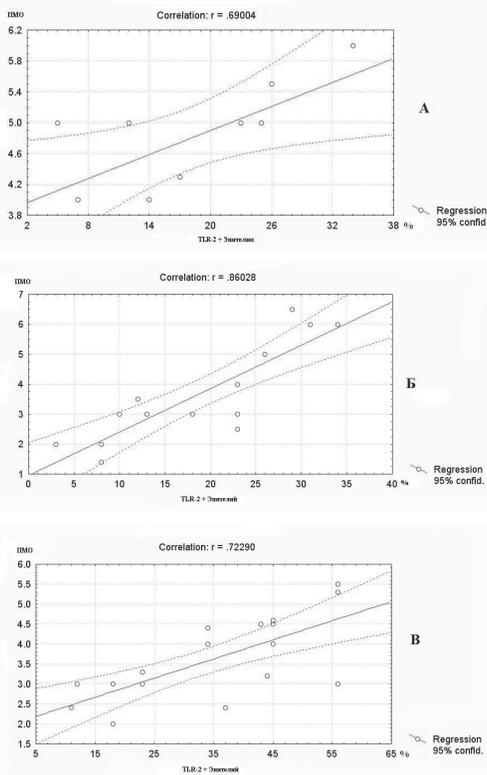


Рис. 2. Корреляция между содержанием интерлейкина-10 (ИЛ-10) в назальных смывах и долей (%) эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа (TLR-2), у пациентов с аллергическим ринитом и здоровых добровольцев: А – группа пациентов с сезонным аллергическим ринитом; Б – группа пациентов с круглогодичным ринитом; В – группа сравнения (условно здоровые).

пациентов с аллергическим ринитом составило  $4,1 \pm 0,3$  пг/мг белка, в группе здоровых добровольцев –  $3,2 \pm 0,3$  пг/мг белка, различия между группами не имеют статистической значимости.

В нашем исследовании установлено, что при аллергическом воспалении слизистой оболочки носа и нарушении в составе назального бактериоценоза, сопровождающемся выраженной персистенцией видов, относящихся к грамположительной стафилококковой микрофлоре, с постоянным присутствием *S. aureus*, у пациентов с аллергическим ринитом происходит увеличение экспрессии TLR-2 на эпителиоцитах, как в группе пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом ( $r=0,86$ ,  $p < 0,05$ ), так и при сезонном аллергическом рините ( $r=0,69$ ,  $p < 0,05$ ).

Статистически значимое снижение доли TLR-2-позитивных эпителиоцитов (в 1,9 раза) установлено только при сезонном аллергическом рините (исследование проведено в период сезонного обострения заболевания с выраженной симптоматикой) по сравнению со здоровыми добровольцами. Учитывая существенную роль TLR-2 в реализации врожденного иммунного ответа, можно предположить, что снижение экспрессии

и соответственно количества эпителиоцитов, несущих эти рецепторы на слизистой оболочке носа при сезонном аллергическом рините, определяет высокий риск формирования инфекционно-воспалительных заболеваний носа, обусловленных грамположительной микрофлорой, по сравнению с пациентами с круглогодичной формой ринита (у которых достоверного различия в уровне эпителиоцитов, экспрессирующих эти рецепторы, не установлено).

Таким образом, увеличение ПМО грамположительной микрофлорой слизистой оболочки носа и изменения в назальном бактериоценозе при аллергическом рините приводят к увеличению содержания эпителиоцитов, экспрессирующих TLR-2, то есть происходит активация их экспрессии, что согласуется с исследованиями, показавшими, что увеличение экспрессии этих рецепторов тесно коррелирует с развитием инфекции в конкретном биотопе [4, 13]. При активации компонентами микрофлоры рецепторов врожденного иммунитета, в частности толл-подобных, экспрессируемых на эпителии слизистых оболочек, происходит последовательная активация дополнительных молекул, таких как адаптерные белки (MyD88), протеинкиназы, транскрипционные факторы (например, NF- $\kappa$ B), результатом чего становятся изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов и активация синтеза противовоспалительного ИЛ-10 [11].

Можно предположить, что при аллергическом воспалении у пациентов с ринитом при выраженном нарушении в составе бактериоценоза происходит активация экспрессии TLR-2, в том числе и на эпителиоцитах слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Это способствует синтезу как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа), так и ИЛ-10, обладающего противовоспалительными эффектами, но в тоже время повышающего активность лимфоцитов Th-2 [7, 9]

## ВЫВОДЫ

1. Уровень эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа, статистически значимо снижен (в 1,9 раза) только при сезонном аллергическом рините по сравнению с аналогичным показателем у здоровых добровольцев.
2. Увеличение показателя микробного обсеменения слизистой оболочки носа стафилококками при аллергическом рините приводит к увеличению содержания эпителиоцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы 2-го типа, в назальных смывах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consil. med. – 2000. – №2. – С. 334–338.
2. Караулов А.В., Алёшкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Показатели колонизационной резистентности слизистых ротоглотки как объективные критерии мукозального

иммунитета при бронхитах у детей // Иммунология. — 2012. — Т. 33, №5. — С. 255-259.

3. Метельская В.А., Алёшкин В.А., Воронаева Е.А. и др. Колонизационная резистентность и иммунологическая реактивность слизистых ротоглотки у детей в норме и при бронхолегочных заболеваниях // Вестн. РАМН. — 2010. — №7. — С. 10-15.

4. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врождённого иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, №1. — С. 115-119.

5. Шарифуллина А.А., Баязитова Л.Т., Клыккова Т.В. и др. Микрофлора полости носа у больных аллергическим ринитом // Нижегород. мед. ж. здравоохранение Приволжского федерального округа. — 2004. — Приложение. — С. 56.

6. Шарифуллина А.А. Сравнительная характеристика микробного биоценоза полости носа у здоровых и больных аллергическим ринитом детей // Мед. иммунол. — 2006. — Т. 8, №2-3. — С. 214.

7. Bartemes K.R., Hirohito K. Dynamic role of epithelial-derived cytokines in asthma // Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 143, N. 3. — P. 222-235.

8. Bradford M.M. A rapid and sensitive method of the quantitation of microgram quantities of protein utilizing

the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 244-254.

9. Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma // Mediators Inflamm. — 2001. — Vol. 10, N. 2. — P. 51-59.

10. Hussein Y.M., Awad H.A., Shalaby S.M. et al. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis // Cell Immunol. — 2012. — Vol. 274, N. 1-2. — P. 34-38.

11. Klimatsidas M., Anastasiadis K., Foroulis C. et al. Elevated levels of anti-inflammatory IL-10 and pro-inflammatory IL-17 in malignant pleural effusions // J. Cardiothorac. Surg. — 2012. — Vol. 4, N. 7. — P. 104.

12. The nobel prize in physiology or Medicine 2011. Press release. — www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/2011 (дата обращения: 05.08.2013).

13. Zang J.P., Yang C.C., Chang Y. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 45, N. 2 — P. 130-133.

14. Zhang G., Candelaria P., Mäkelä J.M. et al. Disparity of innate immunity-related gene effects on asthma and allergy on Karelia // Pediatr. Allergy Immunol. — 2011. — Vol. 22, N. 6. — P. 621-630.

УДК 612.017.1: 613.155: 613.633: 616.24-003.661: 628.511: 616-003.224

НО32

## ПИЛОТНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ФИБРОГЕННОГО РИСКА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНЫХ ЭКСПОЗИЦИЙ К АЭРОЗОЛЮ МНОГОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РАБОЧИХ МЕСТАХ

Лилия Минвагизовна Фатхутдинова<sup>1\*</sup>, Тимур Оскарлович Халиуллин<sup>1</sup>, Ольга Леонидовна Васильева<sup>1</sup>, Рамиль Равилевич Залялов<sup>1</sup>, Илдария Хайрулловна Валеева<sup>1</sup>, Ильшат Ганиевич Мустафин<sup>1</sup>, Анна Александровна Шведова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Национальный институт охраны и медицины труда, г. Моргантаун, США

### Реферат

**Цель.** Оценка потенциального фиброгенного риска у человека в условиях реальных экспозиций к аэрозолю многослойных углеродных нанотрубок на рабочих местах.

**Методы.** Исследование проводили на двух предприятиях-производителях многослойных углеродных нанотрубок, использующих один и тот же тип реактора. 11 человек, имевших стаж работы в контакте с аэрозолями многослойных углеродных нанотрубок более 1 года, составили экспозиционную группу, в контрольную группу вошли 14 человек. В пробах воздуха рабочей зоны оценивали содержание элементарного углерода и определяли наличие многослойных углеродных нанотрубок методом просвечивающей электронной микроскопии. У работников были отобраны пробы крови и индуцированной мокроты с последующим определением содержания трансформирующего фактора роста  $\beta$ , гликопротеина KL-6 и остеопонтина. Для оценки связи между фактором «наличие/отсутствие экспозиции» и уровнем биомаркеров (возраст, пол, курение рассматривали в качестве кофакторов) были созданы обобщённые линейные модели, включавшие основные эффекты и попарные взаимодействия, доверительные интервалы регрессионных коэффициентов уточняли методом бутстреп-анализа.

**Результаты.** Среднесменные концентрации респираторной фракции достигали 6,11 мкг/м<sup>3</sup>. Просвечивающая электронная микроскопия показала наличие агломератов многослойных углеродных нанотрубок с максимальными размерами от 0,5 до 10 мкм во всех в отобранных пробах. Уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$  в сыворотке крови оказался достоверно зависимым от экспозиции к многослойным углеродным нанотрубкам ( $\beta=10,47$ , 95% ВСа=1,18-51,75), у экспонированных лиц содержание гликопротеина KL-6 в образцах мокроты было выше, чем в контрольной группе ( $\beta=235,9$ , 95% ВСа=21,2-482). Остеопонтин не проявил себя в качестве информативного маркера.

**Вывод.** Полученные данные позволяют предположить, что контакт с аэрозолями многослойных углеродных нанотрубок на рабочих местах может приводить к изменению содержания некоторых маркеров фиброгенных изменений в сыворотке крови и образцах индуцированной мокроты; на предприятиях, производящих и применяющих многослойные углеродные нанотрубки, необходимы внедрение мер по контролю над содержанием аэрозоля

Адрес для переписки: liliya.fatkhutdinova@gmail.com